



TITLE:

<抄録>Cholinesteraseの不可逆的阻害剤
dimethylamidoethoxyphosphoryl cyanide
(Tabun)の毒性に対するphenothiazine誘導
体の保護作用について

AUTHOR(S):

中島, 稔

CITATION:

中島, 稔. <抄録>Cholinesteraseの不可逆的阻害剤dimethylamidoethoxyphosphoryl cyanide (Tabun)の毒性に対するphenothiazine誘導体の保護作用について. 防虫科学 1954, 19(2): 91-92

ISSUE DATE:

1954-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/156839>

RIGHT:

markedly enhanced⁶⁾. To solubilize a considerable amount of kerosene, cyclohexanol seems to be more suitable than such alcohols as *n*-hexanol, *n*-heptanol, *n*-octanol, *n*-dodecanol and benzyl alcohol.

There has been found only one polarographic study of insoluble compounds in solubilized state⁷⁾. It is required for polarographic analysis of lindane-kerosene solution that to give a measurable wave height of γ -BHC on the polarogram, a sufficient amount of kerosene should be solubilized by the solubilizer — the mixed aqueous solution of a surfactant and cyclohexanol—and moreover, no polarographic wave should be found in the solubilizer solution alone up to the potential of $-1.8V$. at least. Surfactants such as polyethylene glycol sorbitan fatty acid ester, polyethylene glycol alkylated aryl ether etc. are suitable for this purpose.

The polarographic wave of γ -BHC in the solubilized state is not different at all from that in 40% dioxane solution except the wave height, nearly one forth of that obtained in the usual solution (see, Fig. 1). The abrupt decrease of the diffusion current at the potential $-1.8V$. seems to be characteristic to colloidal solutions, because the decrease is always found in the solution of any surfactant and any solubilized substance.

The dissolved oxygen in the colloidal solution gives two steps wave on its polarogram as shown in Fig. 2. It has a same shape with, but is found at different potentials from that obtained in the usual solution. The oxygen is removed by bubbling of hydrogen gas through the solution, but this procedure is not so favorable that the solution foams up on bubbling and yet it is needed for long time to remove the dissolved oxygen thoroughly. When sodium sulfite is added to the colloidal solution, it is

easily removed within 20 minutes after preparing of the solutions (see, Fig. 2). Moreover, sodium sulfite does not react with γ -BHC (see, Table 2).

Several percent aqueous solution of surfactants cited above which contains cyclohexanol at two or more percent is suitable for the polarographic determination of γ -BHC in lindane-kerosene solution. The wave heights are affected by concentrations of surfactants and cyclohexanol (see, Fig. 3). When concentrations of these both substances are maintained constant, the wave of γ -BHC is strictly reproducible and the relation between wave heights and concentrations of γ -BHC is linear. On the basis of this linearity, the content of γ -BHC in the kerosene solution can be determined with high accuracy.

Procedures of the determination:

Reagent A: 100 g. of the aqueous solution contains 16g. of surfactant, 4g. of cyclohexanol and 2g. of sodium sulfite.

Reagent B: 0.2M/L KCl aqueous solution.

The content of γ -BHC in the lindane-kerosene solution is usually designated by grams in 100ml. of the solution. Consequently, it is convenient to the preparation of the sample solution for polarograph to make use of the micropipette as shown in Fig. 7. Pipette out the lindane-kerosene solution into a test tube with a glass stopper and then add 5ml. of Reagent A with shaking until it becomes transparent. Then, add 5ml. of Reagent B and shake for a minute. Transfer some portion of the solution into the polarographic cell which is kept at $25^{\circ}C$ previously. After standing for 20 minutes, two polarograms should be recorded. The content of γ -BHC in the solution can be determined by comparing their wave heights with the calibration curve prepared previously.

抄 録

Cholinesterase の不可逆的阻害剤 dimethylamidoethoxyphosphoryl cyanide (Tabun) の毒性に対する phenothiazine 誘導体の保護作用について。

R. Dahlbom, H. Diamant, T. Edlund, T. Ekstrand, and B. Holmstedt:
Protective Effect of Phenothiazine Derivatives against Poisoning by the Irreversible
Cholinesterase Inhibitor Dimethylamidoethoxyphosphoryl cyanide (Tabun).
Acta pharmacol. et toxicol. 9, 163 (1953)

有機燐化合物を殺虫剤として使用する場合、不注意のため劇しい中毒にかゝる危険性があるので、最近有機燐化合物の毒物学に大きい関心が寄せられ、殊に有効な解毒剤の探究が極めて活発になつて来た。燐化合物の毒性がcholinesterase阻害作用に依るものであることが発見されてから解毒剤としては主に atropine

が用いられて来たが最近 cholinesterase の不可逆的不活性化は或種の cholinester 類例えば acetylcholine や butyrylcholine 等により防止出来ることが判つて来た。又 cholinesterase の可逆的阻害剤として有名な physostigmine (E) を diisopropoxyphosphoryl fluoride (DFP) の投与前に与えておくとこの酵素を

保護出来ることが証明された。この作用は DFP が加水分解されて仕舞う迄 physostigmine が酵素を保護して居るためである。

有機磷化合物例えば dimethylamidoethoxyphosphoryl fluoride (Tabun) により中毒した動物の症状を調べると acetylcholine の muscarine (註) に似た作用とニコチンに似た作用の二つに分けて説明出来る徴候を示した。前者は心搏緩徐 (bradycardia), 気管支絞攣 (bronchoconstriction), 蠕動亢進 (hyperperistalsis) 及び縮瞳 (miosis) 等であり之は atropine の投与により容易に抑制することが出来る。後者は筋肉に始まる全身の痙攣及び麻痺で之は atropine では抑制出来ない。従つて Tabun の解毒剤としてはニコチン性物質 (nicotinolytic compounds) の試験に関心が寄せられ、特に抗 muscarine 性をも兼ね具えて居るような物質が最も重視された。

新しい phenothiazine 誘導体が之等の二性質を持つて居るので著者等は之等の化合物の解毒剤としての性質を試験し、同時に atropine, procaine 及びニコチン性物質の parpanit (β -diethylaminoethyl 1-phenylcyclopentane-1-carboxylate = caramiphen (INN) の試験も行つた。試験動物はウサギとモルモットで供試物質はその可溶性塩の水溶液を静脈内に注射した。その試験結果を第1表及び第2表に示す。

この試験からウサギでは phenothiazine 誘導体の

第1表 ウサギに対する解毒試験結果

化合物 No.	解 毒 剤	解毒剤量 mg/kg	個体数	Tabun の致死量 mg/kg
I	R = $-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	10	3	1.4
II	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	10	3	1.4
III	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	10	1	0.9
III	$-\text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ CH ₃	10	2	1.2
V	$-\text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	10	3	0.8
VI	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	10	2	1.1
VII	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	10	2	0.8
VIII	$-\text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	10	2	1.6
M	$-\text{COO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	10	3	0.9
	Atropine	10	4	1.0
	Atropine + procaine	10 + 10	2	1.3
	Procaine	10	1	0.3
	Parpanit	10	3	1.2
	対 照		6	0.3

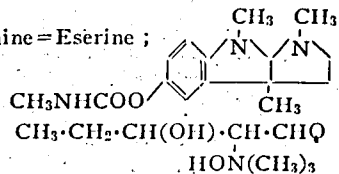
第2表 モルモットに対する解毒試験結果

化合物 No.	解 毒 剤	解毒剤量 mg/kg	個体数	Tabun の致死量 mg/kg
I	R = $-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	10	10	1.87 ±0.29
IV	$-\text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ CH ₃	10	7	1.87 ±0.20
X	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ C ₂ H ₅	10	7	2.02 ±0.38
XI	$-\text{CO} \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ CH ₃	10	13	1.94 ±0.28
XII	$-\text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	10	7	1.77 ±0.29
	Atropine	100	10	1.38 ±0.16
	対 照		18	0.69 ±0.03

数種のもは atropine や parpanit より良好な保護作用を示し又モルモットの試験は使用した5種類の phenothiazine 誘導体は全て有効であり、atropine の10倍量に匹敵する保護作用を示した。然しこの結果 phenothiazine 化合物の有する保護作用は之等の化合物の抗 muscarine 効果並に抗ニコチン効果に並行するものではないことが判つた。例えば 10-(α -diethylaminopropionyl)-phenothiazine(V) と β -diethylaminoethyl phenothiazine-10-carboxylate(IX) は抗 muscarine 性及び抗ニコチン性の両効果に於いて 10-(α -dimethylaminopropionyl)-phenothiazine (IV) 及び β -dimethylaminoethyl phenothiazine-10-carboxylate (VIII) より優れているにも拘らず Tabun に対する保護作用は劣つて居る。従つて phenothiazine 化合物はその保護作用の機構に更に重要な何等かの特性を有しているものと思われ、又之は physostigmine と同様に可逆的結合によつて酵素を保護するものと思われる。若し之等の化合物が人間にも有効な保護作用を持ち更に無害であることが証明された際には解毒剤として極めて重要となるであろうが現在の動物試験の段階ではその治療上の有効性について論ずることは出来ない。

(訳者註)

Physostigmine = Eserine ;



(中島 稔)